

**CONSTITUTION AND PREPARING PROCESS OF 17-HYDROXY
TRIPTERYGIUM-WILFORDII LACTONE ALCOHOL AND SIMILARS**

Patent number: CN1052859 (A)
Publication date: 1991-07-10
Inventor(s): PENGCHENG MA [CN]; JIARUN ZHENG [CN]; XIEYU LU [CN]
Applicant(s): SKIN DISEASE INST CHINESE ACAD [CN]
Classification:
- **international:** C07D493/22; C07D493/00; (IPC1-7): C07D493/22
- **european:**
Application number: CN19891005432 19891222
Priority number(s): CN19891005432 19891222

Abstract of CN 1052859 (A)

This invention discloses the chemical structure of a compound, 17-hydroxy triptolide alcohol that has antiinflammatory, immunological suppression, antineoplastic and antifertility effects and its similars, as well as their preparing process. The main technology is as follows: the leaves and roots of tripterygium wilfordii is boiled in water and the boiled water is used for extraction with organic solvent or alcohol; going through ply separation, concentration and crystallization, the said compound is obtained, and after further synthesizing reaction of this compound, its similars are respectively obtained.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

[19] 中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1052859A



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 89105432.4

[51] Int.Cl⁵

C07D493/22

[43] 公开日 1991年7月10日

[22] 申请日 89.12.22

[71] 申请人 中国医学科学院皮肤病研究所

地址 江苏省南京市太平门外蒋王庙街 100 号

[72] 发明人 马鹏程 郑家桐 吕斐余

张崇璜 陈 运 郑启泰

[74] 专利代理机构 中国科学院南京专利事务所

代理人 栗仲平 高龙鑫

说明书页数: 7 附图页数:

[54] 发明名称 17-羟基雷藤内酯醇及类似物的结构与制备方法

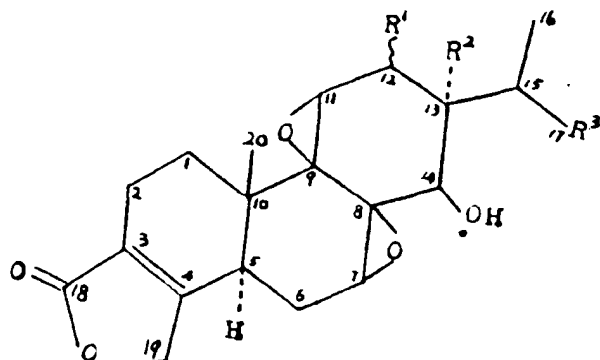
[57] 摘要

本发明提供具有抗炎、免疫抑制、抗肿瘤与抗生育功效的化合物 17-羟基雷藤内酯醇及其类似物的化学结构以及它们的制备方法。其主要工艺为:取雷公藤叶或根水煮后用有机溶剂萃取或乙醇直接提取,再进行层析分离,浓缩,结晶,即可得 17-羟基雷藤内酯醇,该化合物进一步进行合成反应,即可分别得到 17 羟基雷藤内酯醇类似物。

20

权 利 要 求 书

1、 化合物17-羟基雷藤内酯醇及其类似物，其特征是结构式为



其中 $\sim R^1 = -F, -Cl, -Br, -I, -OH$ 或 $-OCH_3$,

$R^2 = F, Cl$ 或 OH ,

$R^3 = CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OH, CH_2OCH_3, CHO,$

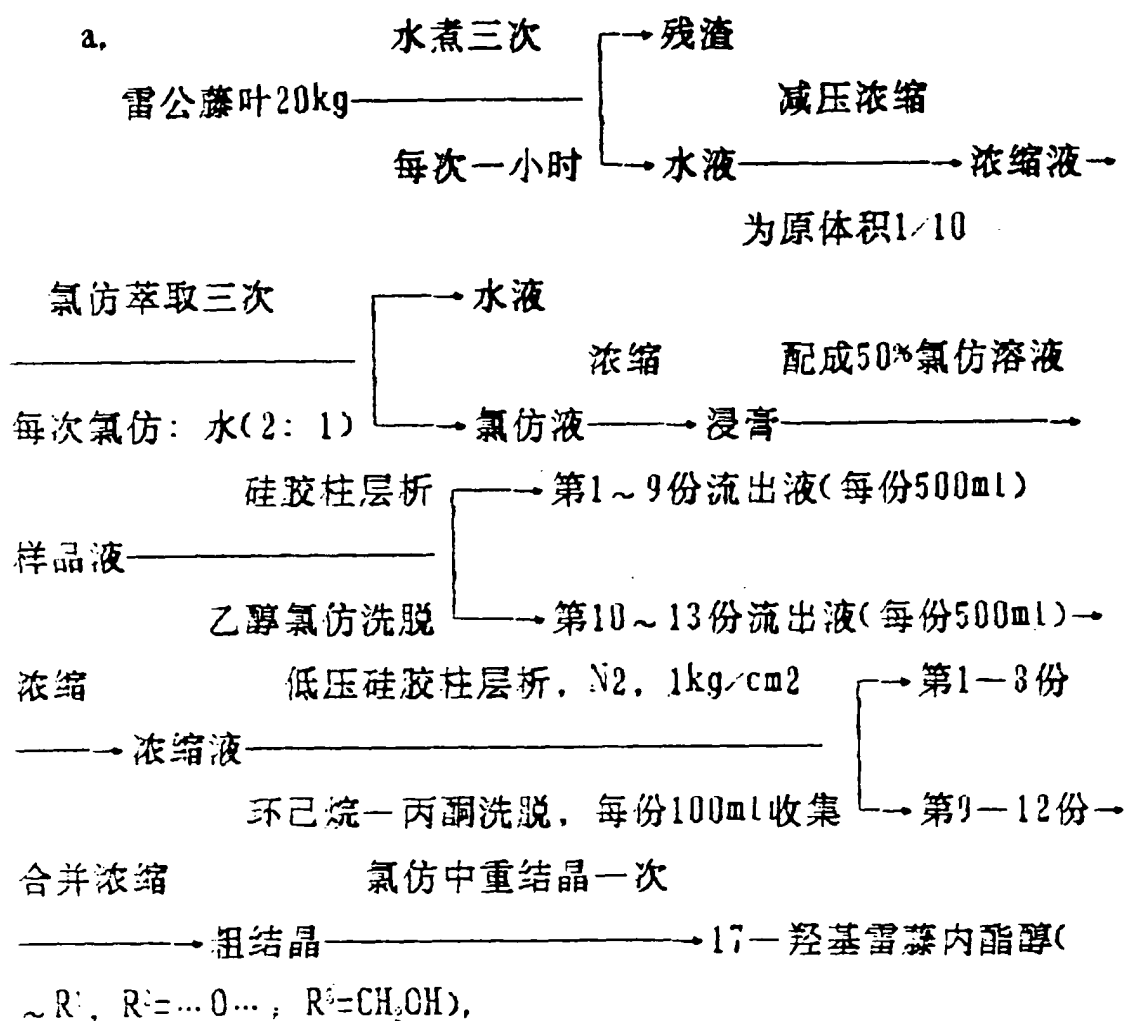
$CH_2OCOCH_3, COOHCOOCH_2CH_3$ 或 CH_3COO ,

$\sim R^1, R^2 = \dots O \dots$ (α 型环氧基)

($\sim R^1, R^2 = \dots O \dots, R^3 = CH_2OH$ 时为17-羟基雷藤内酯醇，其余为其类似物)。

2、 17-羟基雷藤内酯醇及其类似物的制备方法，其特征是取雷公藤叶或雷公藤其它部分水煮去渣后，用有机溶剂或复合有机溶剂进行萃取或乙醇直接提取，所得样品液进行层析，然后以有机溶剂或复合有机溶剂进行洗脱，含17-羟基雷藤内酯醇的流出液浓缩后重结晶得17-羟基雷藤内酯醇，该化合物作为产品直接应用或与R-H化合物一起进行合成反应，或17位的官能团氧化成醛或酸，或与 BF_3 -乙醚络合物反应，或17位羟基卤代成X，或17位羟基与重氮甲烷生成醚，或与H-R'生成酯，或17位氧化成酸后与H-R'生成酯，或上述的17位卤代物或醚或酯或醛与HR进行合成反应，然后分离，纯化，其 $R = F, Cl, Br, I, OH, OCH_3$, $X = F, Cl, Br, I$, $R' = CH_3COO, CH_3O, CH_2CH_2O$ 。

3. 由权利要求2规定的17-羟基雷藤内酯醇及其类似物的制备方法，其特征是制备工艺为以下流程之一，



b、取叶20kg, 用75~95%乙醇提取, 浓缩后, 在氯仿-水中分配, 氯仿溶出物用硅胶柱层析进行分离, 以1~10%乙醇氯仿梯度洗脱, 收集含有17-羟基雷藤内酯醇的部份, 再经低压硅胶H柱层析, 以环己烷-丙酮洗脱, 集中并浓缩含有17-羟基雷藤内酯醇的流份, 浓缩, 析出结晶, 氯仿中重结晶得纯品($\sim R^1$, $R^2=\dots O\dots$, $R^3=CH_2OH$),

c、取以上a或b的产物($\sim R^1$, $R^2=\dots O\dots$; $R^3=CH_2OH$), 溶入无水

乙醇中，通入干HCl，放置数小时，加热浓缩反应液，并加入等量蒸馏水，再用氯仿萃取，浓缩氯仿液，用硅胶H柱层析分离，环己烷—丙酮洗脱，粗品用氯仿重结晶，得纯品($\sim R^1 = -Cl, R^2 = OH, R^3 = CH_2OH$)。

d、取以上a或b方法的产物溶解后，加无水HF，反应一定时间后，加5%NaHCO₃水溶液，水洗至PH中性，氯仿萃取，分出氯仿层，浓缩后结晶($\sim R^1 = -F, R^2 = OH, R^3 = CH_2OH$)，

e、取以上a或b方法的产物溶解后，置冰浴中不断搅拌，加一定量SOCl₂，速度控制在3滴/分钟，并持续搅拌4小时，用乙醚提取3次，剩余部分用氯仿提取3次，浓缩，硅胶H柱层析，环己烷—丙酮洗脱，粗品用氯仿重结晶得生成物($\sim R^1, R^2 = \dots O \dots, R^3 = CH_2Cl$)，

f、将以上a或b的产物溶解后，加入三氧化铬—吡啶络合物，再加入三氧化铬—双吡啶的乙酸溶液，室温下进行氧化即得生成物($\sim R^1, R^2 = \dots O \dots, R^3 = CHO$)，

g、以上a或b的产物在Pt催化下通O₂，即得产物($\sim R^1, R^2 = \dots O \dots, R^3 = COOH$)。

h、将a或b方法的产物溶于二氯甲烷中，并加入HBF₄乙醚溶液，置冰浴中搅拌，加入重氮甲烷乙醚溶液，继续搅拌0.5h，浓缩物经硅胶柱层析分离得产物($\sim R^1, R^2 = \dots O \dots, R^3 = CH_2OCH_3$)。

i、取a或b方法的产物10mg，加0.25ml醋酐及0.25ml吡啶，在沸水浴中回流3.5h，放冷，析出结晶，在冰箱中放置约20分钟，滤出结晶，用少量无水乙醇洗涤三次，干燥得产物($\sim R^1, R^2 = \dots O \dots, R^3 = CH_2OCOCH_3$)，

j、取g方法的生成物，加无水甲醇溶解，加入BF₃—乙醚络合

物，回流2h，得生成物($\sim R^1$, $R^2=\dots O\dots$, $R^3=COOCH_3$),

k、将f方法或e方法或h方法或i方法或j方法所得生成物各自分别按c方法进行反应，得各自生成物，依次为 $\sim R^1=-Cl$ $R^2=OH$ $R^3=CHO$, $\sim R^1=-Cl$ $R^2=OH$ $R^3=CH_2Cl$, $\sim R^1=-Cl$ $R^2=OH$ $R^3=CH_2OCH_3$, $\sim R^1=-Cl$ $R^2=OH$ $R^3=CH_2CCCCH_3$, $\sim R^1=-Cl$ $R^2=OH$ $R^3=COOCH_3$,

l、取a或b方法的产物10mg，溶解，搅拌下加入5ul BF_3 乙醚液，室温放置6h，再用5%NaHCO₃和水洗，干燥后浓缩，浓缩液经硅胶柱分离(洗脱剂为2%甲醇氯仿)得粗品，再用氯仿重结晶，得产物($\sim R^1=-OH$, $R^2=F$, $R^3=CH_2OH$)..

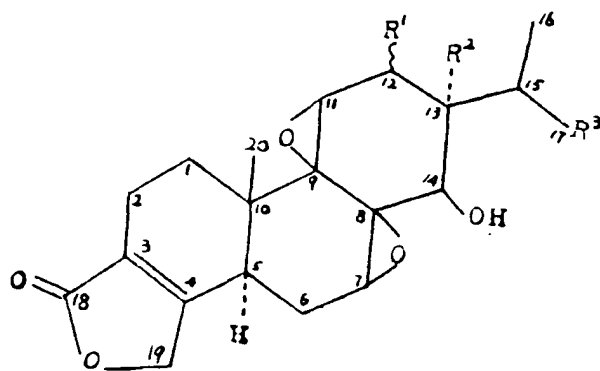
17-羟基雷藤内酯醇及类似物的结构与制备方法

本发明涉及17-羟基雷藤内酯醇及其类似物的化学结构与制备方法。

现有技术中已知，中药雷公藤(*Tripterygium Wilfordii* Hook. f.)的根部可用于治疗类风湿性关节炎，其制剂“雷公藤多甙”(含有17-羟基雷藤内酯醇)具有明显的抗炎、免疫抑制和抗生育作用。就抗生育而言，用类风湿性关节炎治疗量的1/4~1/3，临床未发现明显副作用，动物实验在光镜、电镜下均未见病理改变，回顾性研究约200例，停药后生育力都能恢复。从雷公藤中分离出的二萜雷藤内酯醇(triptolide)具有明显的抗肿瘤作用。现有的雄性抗生育药物棉酚具有一定的毒副作用，在抗生育剂量下，全部服药者均可引起血钾降低，其中1~10%在服药半年内可发生低血钾症及瘫痪，1/4服药者生育力改变为不可逆，可引起30%服药者不同程度的肾小管损害。

本发明的目的是从雷公藤中分离出新的、具有抗炎、免疫抑制、抗肿瘤与抗生育作用的化合物，确定其化学结构与制备方法。

本发明所提供的化合物为17-羟基雷藤内酯醇(17-Hydroxytriptolide)及其类似物的化学结构以下述结构式表示，



其中 $\sim R^1 = -F, -Cl, -Br, -I, -OH$ 或 $-OCH_3$,

$R^2 = F, Cl$ 或 OH ,

$R^3 = CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OH, CH_2OCH_3, CHO, COOH, CH_2OCOCH_3, COOCH_2CH_3$ 或 $COOCH_3$,

($\sim R^1, R^2 = \dots 0 \dots$ 可认为是12, 13位为 α 型环氧基)

($\sim R^1, R^2 = \dots 0 \dots, R^3 = CH_2OH$ 时为17-羟基雷藤内酯醇, 其余为其类似物)。

制备以上化合物的方法如下: 取雷公藤若干(雷公藤叶的含量较高, 故只取雷公藤叶若干则更好, 但根、皮亦可), 经水煮去渣后用有机溶剂或复合有机溶剂进行萃取或乙醇直接提取, 所得样品液进行层析, 然后以有机溶剂或复合有机溶剂进行洗脱, 收集含17-羟基雷藤内酯醇的流出液, 浓缩后结晶, 即可得到17-羟基雷藤内酯醇($\sim R^1, R^2 = \dots 0 \dots, R^3 = CH_2OH$)。将该化合物进一步进行合成反应即可分别得到17-羟基雷藤内酯醇类似物。上述所说的合成反应指: 将17位官能团氧化成醛或酸; 17位羟基卤代成X; 17位羟基与重氮甲烷生成醚; 17位羟基与 $H-R'$ 生成酯; 17位官能团为羧基后再与 $H-R'$ 生成酯; 将17-羟基雷藤内酯醇、上述的醛、17位卤代物、醚及酯各自分别与 $H-R$ 或 BF_3 -乙醚络合物反应($R = F, Cl, Br, I, OH, OCH_3$; $X = F, Cl, Br, I, R' = CH_3COO, CH_3CH_2, CH_3O$), 以上所说的有机溶剂或复合有机溶剂主要是指: 氯仿, 甲醇, 甲醇-苯, 乙酸乙酯-石油醚, 乙醇-氯仿, 甲醇-氯仿, 丙酮-氯仿, 环己烷-丙酮, 丙酮-苯等。层析柱可采用硅胶柱或中性氧化铝柱。

17-羟基雷藤内酯醇理化性质如下:

mp. 232—233.5°C

MS m/z (%) 376(M^+ , 0.90), 358(2.71), 345(1.38)

317(7.79), 311(9.14), 271(21.59), 151(57.92),
43(75.00), 41(100.00), 31(63.77).

^{13}C -NMR 12.37(q, C_{16}), 13.64(q, C_{20}), 16.55(t, C_2)
22.60(t, C_6), 28.96(t, C_1), 35.17(s, C_{19}) 35.72(d, C_{15})
39.93(d, C_5), 54.46(d, C_{12}), 55.23(d, C_{11}), 59.70(d, C_7)
60.73(s), 61.59(t, C_{17}), 62.90(s), 64.34(s), 70.12(t, C_{19})
71.56(d, C_{14}), 123.02(s, C_3), 162.32(s, C_4), 173.05(s, C_{13})

^1H -NMR 0.84(3H, d, $\text{C}_{16}-\text{H}_3$), 0.96(3H, s, $\text{C}_{20}-\text{H}_3$),
1.30(2H, m, C_1-H_2), 1.97, 2.10(2H, m, C_2-H_2), 1.32, 2.18
(2H, m, C_6-H_2), 2.11(1H, m, $\text{C}_{15}-\text{H}$), 2.59(1H, m, C_5-H)
3.15, 3.23(2H, m, $\text{C}_{17}-\text{H}_2$), 3.34(1H, s, $\text{C}_{14}-\text{H}$), 3.36(1H, d,
 C_7-H), 3.65(1H, d, $\text{C}_{12}-\text{H}$), 3.90(1H, d, $\text{C}_{11}-\text{H}$), 4.60(1H,
 $\text{C}_{14}-\text{OH}$), 4.81(2H, q, $\text{C}_{19}-\text{H}_2$)

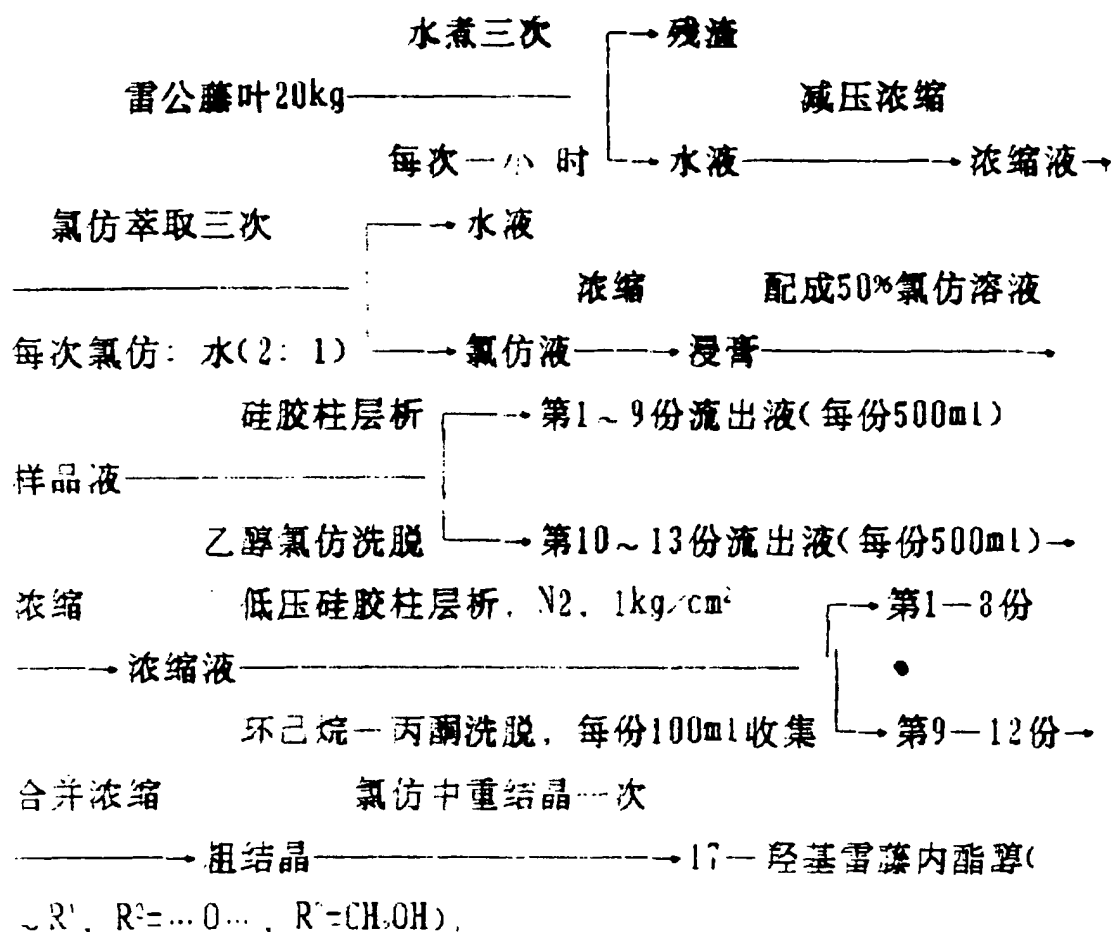
X-线单晶衍射也证明了该化合物的结构。

以上化合物经对巴豆油致小鼠耳炎症抑制试验与小鼠溶血素抗体生成抑制试验和体外淋巴细胞增殖抑制试验证明, 具有抗炎和免疫抑制作用。另在一定剂量下, 分别对雄性小鼠和大鼠经给药30天后, 即可引起明确的雄性抗生育作用。如用于人类抗炎、免疫抑制、抗肿瘤或雄性抗生育, 17-羟基雷藤内酯醇及其类似物可口服给药, 亦可制成注射剂。

本发明提供的化合物有药用功效, 没有明显的副作用, 在制备方法上简便易行, 宜于实施。

下面结合实施例作进一步说明。

实施例1,



实施例2. 取叶20kg, 用75~95%乙醇提取, 浓缩后, 在氯仿-水中分配, 氯仿溶出物用硅胶柱层析进行分离, 以1~10%乙醇-氯仿梯度洗脱, 收集含有17-羟基雷藤内酯醇的部份, 再经低压硅胶H柱层析, 以环己烷-丙酮洗脱, 集中并浓缩含有17-羟基雷藤内酯醇的流份, 浓缩, 析出结晶, 氯仿中重结晶得纯品($\sim R^1, R^2=\dots O\dots, R^3=CH_2OH$).

实施例3. 取以上例1或例2的产物($\sim R^1, R^2=\dots O\dots, R^3=CH_2OH$), 溶于无水乙醇中, 通入干HCl放置数小时, 加热浓缩反应液, 并加入等量蒸馏水, 再用氯仿萃取, 浓缩氯仿液, 用硅胶H柱层析分离, 环己烷-丙酮洗脱, 粗品用氯仿重结晶, 得纯品($\sim R^1=Cl, R^2=OH, R^3=CH_2OH$).

实施例4、取以上例1或例2方法的产物溶解后，加无水HF，反应一定时间后，加5%NaHCO₃水溶液，水洗至PH中性，氯仿萃取，分出氯仿层，浓缩后结晶，得生成物($\sim R^1 = -F, R^2 = OH, R^3 = CH_2OH$)。

实施例5、将以上例1或例2方法的产物溶解后，加入水和浓HBr，回流数十分钟，反应后加2倍量水，减压除去部分溶剂，用1倍量二氯甲烷提取3次，以无水Na₂SO₄干燥二氯甲烷层，减压浓缩，经硅胶H柱分离，环己烷-丙酮洗脱，粗品经甲醇重结晶得纯品($\sim R^1 = -Br, R^2 = OH, R^3 = CH_2OH$)。

实施例6、将碘化钠，醋酸钠，醋酸及丙酸混合，置-30℃，加入例1或例2方法的产物22mg，搅拌0.5h，倾注到乙醚含水硫酸氢钠的混合液中，用少量Sodium hydrogen sulphite溶液洗乙醚层，再用水洗，MgSO₄干燥，减压浓缩得产物($\sim R^1 = -I, R^2 = CH, R^3 = CH_2OH$)。

实施例7、取例1或例2方法的产物溶解于0.3N氢氧化钾85%含水DMSO溶液中，100℃加热3h，得产物($\sim R^1 = -OH, R^2 = OH, R^3 = CH_2OH$)。

实施例8、在2g中性氧化铝中加入200ul无水甲醇并搅拌0.5h，用10ml无水甲醇溶解10mg例1或例2的产物并倾入上述氧化铝中，60℃加热搅拌3h，滤出反应液，再用甲醇洗脱氧化铝，合并并挥发甲醇液，浓缩液用硅胶H柱分离(洗脱剂为2%甲醇氯仿)，合并所需流出液，用氯仿重结晶得产物($\sim R^1 = -OCH_3, R^2 = OH, R^3 = CH_2OH$)。

实施例9、取例1或例2方法的产物10mg，溶解，搅拌下加入5ul BF₃乙醚液，室温放置6h，再用5%NaHCO₃和水洗涤，用无水硫酸钠干燥后，浓缩，浓缩液经硅胶柱分离(洗脱剂2%甲醇氯仿)得粗品，再用氯仿重结晶得产物($\sim R^1 = -OH, R^2 = F, R^3 = CH_2OH$)。

实施例10、将以上例1或例2的产物溶解后，加入三氧化铬-吡啶

络合物，再加入三氧化铬—双吡啶的乙酸溶液，室温下进行氧化即得生成物($\sim R^1$, $R^2 = \dots O \dots$, $R^3 = CHO$)。

实施例11、以上例1或例2的产物在Pt催化下通 O_2 ，即得生成物($\sim R^1$, $R^2 = \dots O \dots$, $R^3 = COOH$)。

实施例12、取例11的产物，加无水甲醇溶解，加入三氟化硼—乙醚络合物，回流2h，得生成物($\sim R^1$, $R^2 = \dots O \dots$, $R^3 = COOCH_3$)。

实施例13、取例11的产物，加无水乙醇溶解，按例12方法进行得产物($\sim R^1$, $R^2 = \dots O \dots$, $R^3 = COOCH_2CH_3$)。

实施例14、取例10产物15mg溶解于无水乙醇中，加 $NaBH_4$ 3mg，摇匀，室温放置3h，得产物($\sim R^1$, $R^2 = \dots O \dots$, $R^3 = CH_2OH$)。

实施例15、取例1或例2产物溶解于二氯甲烷中，并加入 BF_3 乙醚溶液，置冰浴中搅拌，加入重氮甲烷乙醚溶液，继续搅拌0.5h，挥去溶剂，得粗品，经硅胶柱层析分离(洗脱剂为2%甲醇氯仿)，得产物($\sim R^1$, $R^2 = \dots O \dots$, $R^3 = CH_3OCH_3$)。

实施例16、将15mg例1或例2的产物加入1ml吡啶中，搅拌溶解后置冰浴中，搅拌下滴加0.3ml二氯亚砷。去掉冰浴，继续搅拌4h，溶液用乙醚提取三次，合并乙醚液，水洗，用无水 Na_2SO_4 干燥后浓缩，重结晶得产物($\sim R^1$, $R^2 = \dots O \dots$, $R^3 = CH_2Cl$)。

实施例17、取无水丙酮20mg，加入无水KF100mg，加热，再加入例16产物20mg，加热回流3h，放置过液，滤出溶液，减压浓缩，经硅胶柱分离得产物($\sim R^1$, $R^2 = \dots O \dots$, $R^3 = CH_2F$)。

实施例18、将例1或例2的产物溶解于无水丙酮中，搅拌下加入碘化钾—磷酸液，回流2h，硅胶柱分离(2%甲醇氯仿为洗脱剂)，得产物($\sim R^1$, $R^2 = \dots O \dots$, $R^3 = CH_2I$)。

实施例19、取例1或例2产物10mg，加0.25ml醋酐及0.25ml吡啶，

在沸水浴中回流3.5h, 放冷, 析出结晶, 在冰箱中放置约20分钟, 滤出结晶, 用少量无水乙醇洗涤3次, 干燥得产物($\sim R^1$, R^2 -...O, ..., R^3 -CH₂OCOCH₃).

实施例20. 分取实施例10产物, 分别按例3、4、5、6、9方法进行反应, 得各自产物($\sim R^1$ -Cl, R^2 -OH, R^3 -CHO, $\sim R^1$ -F, R^2 -OH, R^3 -CHO, $\sim R^1$ -Br, R^2 -OH, R^3 -CHO, $\sim R^1$ -I, R^2 -OH, R^3 -CHO, $\sim R^1$ -OH, R^2 -F, R^3 -CHO).

实施例21. 分取例12、例13产物, 分别按例3、4、5、6、9方法进行反应, 得各自产物($\sim R^1$ -Cl, R^2 -OH, R^3 -COOCH₃, $\sim R^1$ -F, R^2 -OH, R^3 -COOCH₃, $\sim R^1$ -Br, R^2 -OH, R^3 -COOCH₃, $\sim R^1$ -I, R^2 -OH, R^3 -COOCH₃, $\sim R^1$ -OH, R^2 -F, R^3 -COOCH₃, $\sim R^1$ -Cl, R^2 -OH, R^3 -COOCH₂CH₃, $\sim R^1$ -F, R^2 -OH, R^3 -COOCH₂CH₃, $\sim R^1$ -Br, R^2 -OH, R^3 -COOCH₂CH₃, $\sim R^1$ -I, R^2 -OH, R^3 -COOCH₂CH₃, $\sim R^1$ -OH, R^2 -F, R^3 -COOCH₂CH₃).

实施例22. 分别以例16、17、18、19方法的产物为反应物, 分别按例3、例6方法进行, 得各自的产物($\sim R^1$ -Cl, R^2 -OH, R^3 -CH₂Cl, $\sim R^1$ -I, R^2 -OH, R^3 -CH₂Cl, $\sim R^1$ -Cl, R^2 -OH, R^3 -CH₂F, $\sim R^1$ -I, R^2 -OH, R^3 -CH₂F, $\sim R^1$ -Cl, R^2 -OH, R^3 -CH₂I, $\sim R^1$ -I, R^2 -OH, R^3 -CH₂I, $\sim R^1$ -Cl, R^2 -OH, R^3 -CH₂OCOCH₃, $\sim R^1$ -I, R^2 -OH, R^3 -CH₂OCOCH₃).

实施例23. 以例17产物为反应物, 按例9方法进行, 分离后得两种产物($\sim R^1$ -F, R^2 -OH, R^3 -CH₂F和 $\sim R^1$ -OH, R^2 -F, R^3 -CH₂F).